FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 N°.....

THÈSE

487

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

présentée par

MOVSESS NISSANIAN

né le 25 Juillet 1901 à Salmast (Perse)

La Syphilithérapie par le Bismuth-Calomel

Président : M. le Professeur LEGUEU

LIBRAIRIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE
MARCEL VIGNÉ
13, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 13
PARIS

1930

LE DOYEN . . . . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LIAN	Pathologie mentale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM.	
SQUET	Pharmacologie.
ÉNIOT	Obstétrique.
QUEUX	Obstétrique.
VEU-LEMAIRE	Parasitologie.
MELIN	Histologie.
MMERN	Physique.

. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.	
GLAVE	Clinique chirurgicale.
VRAY	Clinique chirurgicale.
EVASSU	Clinique chirurgicale.
GNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LORIER	Clinique obstétricale.
I	Clinique médicale.
CQUOT	Clinique chirurgicale.
OUST	Clinique chirurgicale.
HWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
JCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
Y	Stomatologie.
AILLEY-BERT	Education physique.
OUX-LEBARD	Radiologie clinique.
LL HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME ET A MON FILS

l'expression de mon amour profond.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Félix LEGUEU

Professeur de Clinique Urologique
Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital Necker
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur CARNOT

A Monsieur le Docteur LOUSTE

A Monsieur le Professeur agrégé BUSQUET

A Monsieur le Docteur J. MICHAUX

A Monsieur le Docteur Charles FOUQUET

INTRODUCTION

La syphilis, maladie éminemment sociale, a incité, plus que toute autre maladie, aux recherches expérimentales, biologiques et cliniques. Dans le domaine expérimental aucune maladie n'a été aussi minutieusement étudiée que ce fléau.

Morphologiquement et anatomo-pathologiquement c'est à l'heure actuelle la seule maladie, dont l'étude soit plus ou moins complètement épuisée.

La chimie nous a muni des médications véritablement spécifiques, dont aucune autre maladie humaine n'a encore bénéficiée.

Toutefois, les règles principales d'une thérapeutique antisyphilitique sont loin d'être l'inspiration de tous les praticiens. Il est extrêmement difficile aujourd'hui de faire un choix judicieux d'une thérapeutique dans une des complications des différentes périodes de la syphilis.

Malgré la diversité et le nombre croissant des préparations actuellement existantes, la divergence d'opinions des cliniciens ne fait qu'accentuer la confusion dans le choix d'une médication à la fois inoffensive et efficace.

La biologie contemporaine a doté le diagnostic de

la syphilis de l'investigation la plus précieuse de la science médicale. La réaction séro-sanguine qui est, certes, la véritable boussole du praticien, le guide constamment dans le diagnostic et lui inspire la thérapeutique, même malgré l'absence de toutes manifestations cliniques évidentes.

Cependant, les expériences cliniques montrent que, dans bien des cas, malgré les lésions spécifiques évidentes, la réaction séro-sanguine peut faire complètement défaut, ou, par contre, elle peut être nettement positive chez des sujets indemnes de spécificité.

Cette réaction biologique peut orienter ainsi le praticien vers une conclusion erronée dont les conséquences ne peuvent être que déplorables.

Malgré son inconstance, ce texte biologique ne reste pas moins d'une si évidente rigueur scientifique, que tous les praticiens devront savoir tirer de son interprétation une conclusion féconde.

HISTORIQUE DU BISMUTH ET DU MERCURE ET LEUR ASSOCIATION COMME AGENT ANTISYPHILITIQUE

La conception antisyphilitique du bismuth n'est pas récente.

Déjà, au cours du siècle dernier, Massucci et Reynods (en Italie), avaient utilisé certains sels de bismuth (protoiodure de bismuth) contre des formes secondaires et tertiaire de cette affection (syphilis du nez, du pharynx et du larynx).

Après une série d'expériences sur des animaux, Balzer fit, en 1899, une communication à la Société de Biologie sur les résultats locaux et généraux qu'il avait pu obtenir en essayant certains sels de bismuth.

« Les expériences rapportées dans notre note préliminaire, disait-il, ont été instituées dans le but d'étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles de bismuth, avant de les employer dans le traitement de certaines maladies, en particulier dans la syphilis ».

Il a eu l'idée même d'appliquer cette nouvelles médication au traitement de la syphilis humaine. Mais ses

LAST LIBRARY

expériences furent suivies d'accidents graves : stomatites, antérites, dysenteries à formes mortelles, etc., qui l'obligèrent à renoncer à poursuivre ces recherches, qui, d'ailleurs, furent reprises, plus tard, par Sauton, d'abord, qui prouva l'action antiseptique du bismuth vis-à-vis des cultures virulentes de baciles tuberculeux (1914), par Sauton et Robert, ensuite en 1916.

En vue d'obtenir le traitement de la syphilis humaine, ces auteurs portèrent leurs expériences sur la spirillose des poules (trypanosomiase) en utilisant, avec des résultats favorables, le bismuth-tartrate de sodium, citrate ammoniacale, nitrate de bismuth, etc.

Ils constatèrent, au cours de leurs expériences, qu'une dose suffisante de ces préparations, injectée aux poules peu après l'infection par spirillose, pouvait retarder et même arrêter celle-ci.

Toutefois, l'action spirillicide ne se manifestait pas avec toute sa régularité désirable; c'est pourquoi les auteurs incriminèrent la nature de la combinaison bismuthique employée.

Ils réussirent de même à entraver les différentes cultures microbiennnes, avec une concentration de 1/150.000 de sel bismuthique. Mais, avec la mort de Sauton, ces recherches furent complètement abandonnées.

Quelques années plus tard, en 1924, Sazerac et Levaditi, étudiaient l'action préventive et curative des composés bismuthiques sur le Nagana (trypanosomiase), dans la syphilis expérimentale du lapin (Spirochaeta Cuniculi) et sur le treponema pallidum. Encouragés par des

résultats heureux, ils décidèrent l'application de ce mode de traitement dans la syphilis humaine.

Ainsi, ces auteurs ont pu arriver à l'affirmation de l'efficacité toute particulière du bismuth chez plusieurs de leurs malades, ce qui ne tarda pas à être confirmé par les observations cliniques de MM. Fournier et Guenot. En effet, ces derniers publièrent, en 1924, une statistique portant sur plus de *cent* cas, où ils ont eu des résultats fort intéressants.

Toutefois, la médication bismuthique seule ne répondait pas à tous les désidérata, malgré la place importante qu'elle occupe dans l'arsenal antisyphilitique. Les cliniciens lui reprochent de ne pas stériliser définitivement l'organisme du tréponème et de ne pas le mettre à l'abri de toutes complications ultérieures.

Pour remédier à ce grave inconvénient, la tendance de l'opinion se porte vers une thérapeutique mixte bismutho-mercurielle.

En effet, le mercure, agent spécifique réputé de trépied antisyphilitique, est connu de l'antiquité la plus reculée. Il a été préconisé par les Arabes contre les affections cutanées. C'est seulement vers la fin du XV^e^ siècle, avec l'apparition de la syphilis, qu'il a été connu comme agent spécifique de cette affection.

Les syphiligraphes du XIX^e^ siècle, Ricord et Fournier, reconnaissaient en lui une médication antisyphilitique puissante.

D'après M. Jeanselme, de toutes préparations mercurielles insolubles, le Calomel seul constitue l'unique

médication, qui soit énergique, et le mercure, d'avis unanime, est un antisyphilitique, éprouvé depuis longtemps à l'égard des accidents primaires et secondaires (Darier), ainsi que vis-à-vis des accidents tertiaires; sa valeur comme élément indispensable au traitement du fond de la syphilis, admis actuellement par l'immense majorité des syphiligraphes, justifie l'association du Calomel au carbonate de bismuth.

Il existe actuellement de nombreuses préparations où le bismuth est associé à l'arsenic (Cacodylate de bismuth), à la quinine (quinino-bismuth, iodo-bismuthate de quinine), le mercure (amalgame de bismuth, etc.).

Une association dans le même but a été déjà conseillée en 1919 par M. Milian. Cet auteur administrait simultanément le sous-nitrate de bismuth et du Calomel (chlorure mercureux) par voie buccale. Dyboski de son côté a essayé une préparation colloïdale du calomel injectable par voie intramusculaire (1924). Depuis peu de temps, MM. Fouquet et Jean Michaux emploient une nouvelle préparation (réalisée par M. Vischniac) contenant le calomel et le carbonate de bismuth d'une formule toute spéciale.

Ces auteurs ont publié depuis un certain nombre d'observations de malades traités par ce procédé.

Les auteurs sont entièrement satisfaits de l'emploi de ce nouveau mode de traitement comme agent antisy-

philitique le plus puissant, en particulier, dans certaines formes de cette affection :

Le but poursuivi dans ce mode thérapeutique a été l'obtention d'un maximum d'activité sur le résultat de séro-réaction et sur des accidents en évolution, qui sont souvent si rebelles à tout autre agent antisyphilitique.

PREPARATION ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU BISMUTH-CALOMEL. — MODE D'EMPLOI

L'idée que l'action des médicaments absorbés par voie buccale est très inférieure à celle des injections, et que l'association du bismuth au calomel, conseillée pour la première fois par M. Milian comme traitement dans la syphilis, ne permet pas de tirer le maximum d'effet de ces deux agents antisyphilitiques puissants, a conduit M. Vischniac à la réalisation d'une formule injectable par voie intramusculaire de ces deux produits.

Cette nouvelle préparation est douée, en dehors de son efficacité, d'un double avantage. Premièrement, les injections du calomel, tout le monde le sait, sont extrêmement douloureuses. Pour obvier à cet inconvénient, très désagréable pour le malade, et ennuyeux pour le médecin traitant, M. Vischniac a introduit dans la formule bismuth-calomel du gaïacol, dont la propriété analgésiante locale est incontestable.

Secondairement, dans cette association de bismuth-calomel, la mannite remplace avantageusement la ma-

tière sucrée, utilisée habituellement dans les injections hypodermiques, telle que la glucose ou la saccharose.

En effet, dans le cas présent la glucose, ou la saccharose, après hydrolyse partielle, au cours de la stérilisation, pourraient réduire en partie le calomel à l'état de sublimé, selon le schéma :

$$Hg^2Cl^2 \quad HgCl^2 + Hg$$

et rendre la préparation irritante.

Par contre, avec la mannite, qui ne contient aucune fonction chimique réductrice, cette éventualité ne peut pas se produire.

Les ampoules (1) qui nous ont servi pour les expériences relatées dans cette thèse, avaient la composition suivante :

Carbonate de bismuth	0,05
Calomel	0,01
Gaïacol	0,01
Mannite	0,05
Gomme arabique	0,025
Eau distillée q. s. p.	1 cc.

Ces ampoules sont d'une contenance de 3 cc. correspondant à une dose de 0,15 bismuth et de 0,03 de calomel.

(1) Ces ampoules ont été mises gracieusement à notre disposition par le Laboratoire **Dausse**, dont nous leur remercions.

Mode d'emploi

Les injections de bismuth-calomel se font rigoureusement intramusculaires, mais c'est surtout la région fessiaire qui offre un intérêt pratique, grâce à l'épaisseur de ses muscles.

La zone injectable est comprise en haut d'une ligne horizontale, allant de l'épine illiaque postéro-supérieure et aboutissant au sommet du grand trochanter.

L'aiguille doit être d'une longueur au moins de six centimètres, et de calibre de 8/10 millimètres. Les injections doivent être poussées lentement.

Chez l'adulte la dose est de 3 cc. et chez l'enfant de 1 cc. à 1 cc. 5, selon l'âge, par injection.

Elles doivent être répétées tous les deux ou trois jours; la série complète comporte douze à quinze injections.

GENERALITES PHARMACODYNAMIQUES ET D'EXPERIMENTATIONS

Pour bien individualiser les quelques propriétés du bismuth et, pour se rendre compte de l'évolution des idées expérimentales, qui ont amené son application clinique justifiée, une étude succincte est indispensable.

Nous nous proposons de suivre successivement :

1°) L'absorption,

2°) La fixation,

3°) Les voies d'éliminations,

4°) La toxicité,

5°) L'action spirillicide.

L'utilisation du bismuth exige une grande précision.

Au début de cette nouvelle médication, et plus tard encore, les observations cliniques montrèrent des accidents graves et même mortels, par suite d'un simple traitement de fistules tuberculeux ou des pansements des plaies au bismuth.

Pourtant, après de multiples recherches expérimentales et cliniques, on est mieux fixé actuellement sur les doses toxiques et thérapeutiques, et sur le rythme d'administration antisyphilitique du bismuth. Aussi, les graves accidents observés auparavant ne restent que des faits purement historiques.

Absorption

Cette propriété varie selon la voie d'introduction et selon la nature chimique des sels bismuthiques employés.

Sauf de très rares exceptions, l'absorption du bismuth par voie buccale ne provoque aucun phénomène toxique. La méthode de pansement gastrique ne provoque, en effet, aucun accident, même avec des doses massives du bismuth.

Les quelques rares contre-observations existantes ont été attribuées par Sazerac et Levaditi aux dérivés n'ayant trouvé aucune utilisation pratique, ou aux composés, dont les constitutions chimiques étaient trop imparfaitement définies.

Les fermentations gastriques pourraient également, dans certaines mesures, permettre la solubilisation et l'absorption massives du bismuth, sous l'influence de certains acides organiques à fonction alcool : comme acide lactique. Ce sont des accidents semblables que l'on voit dans certains cas de sténose pylorique.

La VOIE INTRAVEINEUSE très peu employée, même au début de cette médication, l'est moins encore aujourd'hui à cause de sa toxicité élevée et de son activité très inférieure à celle de la voie intramusculaire.

La VOIE INTRAMUSCULAIRE reste la voie de choix, toutes les fois que la médication bismuthique, comme agent spécifique, s'impose.

Cette voie a un double avantage : de toxicité très réduite et d'une activité deux fois plus grande que la voie précédente. De plus, elle permet la mise en réserve d'une grande quantité des sels de bismuth, qui a un avantage pratique considérable.

FIXATION ET FORME CIRCULANTE

Du foyer injecté, les sels de bismuth se diffusent dans tout l'organisme et imprègnent les différents organes de l'économie. Ils se fixent particulièrement dans l'endothélium de la muqueuse buccale (Milian), ainsi que dans le tube digestif (gros intestin). Ailleurs on le trouve dans le foie, dans les reins, le cerveau, la rate (en grande quantité), dans les glandes mammaires et glandes salivaires.

Pratiquement, l'existence de deux hypothèses est importante à noter, en ce qui concerne la forme circulante du bismuth.

On a constaté, qu'en présence du sérum sanguin, les sels de bismuth formaient une combinaison d'albuminate analogue aux combinaisons du mercure avec des albuminoïdes .Ces faits ont été observés in vitro (Dalaché et Villejean, 1888). Il n'est pas étonnant que les sels insolubles du bismuth donnaient naissance à des combinaisons identiques in vivo.

D'après ,Sazerac et Levaditi, quelle que soit la combinaison bismuthique employée, une fois dans l'organisme, elle est dissociée et le bismuth est mis en liberté à l'état colloïdal. Il est englobé ensuite par les éléments migrateurs et transporté dans l'intimité des tissus où il entre en contact avec le tréponème et assure sa destruction.

Cette forme circulante a été également signalée dans le liquide céphalo-rachidien. M. Jeanselme nie cependant cette localisation, à moins que les méninges ne présentent des altérations pathologiques.

Quoi qu'il en soit, les observations cliniques nous montrent, malgré l'inconstance de ces analyses chimiques, les résultats indéniables du traitement bismuthique dans la syphilis nerveuse en particulier.

Elimination

Le bismuth, pour s'éliminer, emprunte les principaux émonctoires de l'organisme : la voie rénale, la voie buccale, le tube digestif, les glandes mammaires, sudorales

et salivaires. Selon la nature chimique des sels employés, la durée d'apparition et d'élimination complète du bismuth varie considérablement.

D'après Fournier et Guénot, les préparations bismuthiques insolubles apparaissent dans les urines au bout de 18 à 20 heures après l'administration, et s'éliminent complètement du vingtième au trentième jour. En même temps qu'une légère polyurie, cette élimination communique aux urines une teinte noirâtre, due à la formation du sulfure de bismuth, qu'on met en présence que le réactif de Léger (1), sous forme de iodobismuthate de quinine, poudre rouge et insoluble dans l'eau.

Pour les sels solubles, cette élimination est très variable. Le bismuth apparaît au bout de deux heures et s'élimine entièrement dans les deux ou trois jours par les urines. On n'a jamais constaté ni albumine, ni sucre dans ces urines.

Toxicité

On avait signalé déjà depuis longtemps que les sels de bismuth étaient toxiques et, qu'absorbés rapidement, pouvaient déclancher des intoxications plus ou

(1) Réactive de Léger, modifié par Aubry :

Sufate de quinine	1 gr.
Iodure de potassium	2 gr.
Eau distillée	100 cc.

moins graves (Lusana, 1840, Orfila). Rabuteau, et d'autres, plus tard, administrèrent de grande quantité de bismuth par voie buccale chez les animaux, sans le moindre phénomène toxique.

Par contre, Délaché et Villejean ont montré (1887) avec des injections de sous-nitrate de bismuth, en suspension aqueuse et de la glycérine, qu'elles étaient à tel point douloureuses, que l'on se voyait obligé de recourir à l'anesthésie générale.

Les recherches de ces auteurs, en ce qui concerne la toxicité, ont été les plus démonstratives.

En effet, ils intoxiquèrent les animaux avec des injections de sels de bismuth et observèrent leur mort peu après, par des phénomènes bulbaires : nausées, vomissements, perte de connaissance, paralysie, arrêt de la circulation et de la respiration.

Après avoir pratiqué l'autopsie de ces animaux, ces auteurs constatèrent l'accumulation du bismuth dans les différents organes. Voici les résultats :

Rate	6 cg.	(par 100 gr. d'org.)
Reins	4 cg.	(par 100 gr. d'org.)
Foie	3 cg.	(par 100 gr. d'org.)
Glandes salivaires . .	4 cg. 2	(par 100 gr. d'org.)

Avec des doses moins fortes, ils n'ont observé que des phénomènes gastro-intestinaux, mais sans danger.

Par contre, la voie buccale n'a été suivie de phénomènes toxiques.

La communication de Balzer à la Société de Biologie, résultat de ses expériences sur les animaux, avec le citrate ammoniacal, concorde tout à fait avec celle des auteurs précédents. Il a utilisé la solution suivante :

Sous-nitrate de bismuth	96 grammes
Acide azotique	125 grammes
Acide citrique	78 grammes
Ammoniaque	90 grammes

L'injection sous-cutanée de 7 cc. de cette solution (1 cc. = 2 cgr. de bismuth-métal) au chien d'un poids de 5 kilogs a amené la mort au bout de deux jours, avec des ulcérations du tube digestif, en même temps qu'une congestion généralisée des organes.

Chez un autre chien de 16 kgs, l'injection de 42 cgr. de produit actif a été suivie d'inappétence, d'amaigrissement, de diarrhée, de stomatite avec salivation. L'animal meurt peu après. L'autopsie montre, là également, l'accumulation du bismuth dans les principaux organes.

Ces faits expérimentaux ont été également démontrés par les travaux de MM. Sazerac et Levaditi, qui ont remarqué, de plus, l'action tréponémicide du bismuth.

Action spirillicide

C'est à Balzer que l'on doit les premières expériences sur cette action du bismuth. Il a utilisé le citrate de bismuth ammoniacal en l'injectant à un lapin, présentant une lésion préputiale, riche en tréponèmes. Avec deux injections de 0 gr. 05 par kilo d'animal, il a pu faire disparaître les tréponèmes de cette lésion. Mais, ces injections furent très toxiques et douloureuses et il a suffit de les prolonger pendant quelques jours, la dose de 5 cgr. par kilo, pour avoir la mort de l'animal.

Un point plus intéressant a été observé par Sauton et Robert; que les injections intramusculaires de bismuth sont deux fois plus actives que celles des injections intraveineuses avec la même dose.

Plus tard, Sazerac et Levaditi reprennent ces études et, avant d'aborder la clinique, portent leurs expériences dans le domaine expérimental.

Ils inoculent aux lapins deux variétés de virus : Virus dermotrope et neurotrope. Avec une injection de tartrobismuthate de potassium et de sodium, à raison de 10 cgr, par kilo d'animal, ils obtiennent en 24 heures la disparition complète des tréponèmes. « Nous commençâmes ces expériences le 29 janvier 1921, nous nous aperçumes vite que les sels bismuthiques exerçaient une action tréponémicide rapide, efficace et définitive, tant sur les chancres provoqués par les virus neurotropes, ou

par spirocheta cuniculi. Les résultats étaient à ce point démonstratifs, que nous n'avons pas hésité à entreprendre des essais sur l'homme, essais réalisés au mois de mars 1921 ».

Pomaret et Didry, de leur côté, ont pu arriver à juguler la spirilose des poules, avec injections intraveineuses des sels de bismuth.

De cette étude sommaire, intéressante au point de vue pratique, on pouvait conclure ainsi :

Que les injections intramusculaires sont deux fois plus actives que celles faites par voie intraveineuse.

Que les sels de bismuth insolubles paraissent deux fois moins toxiques que les sels solubles.

En effet, le tartro-bismuthate de potassium et de sodium, en suspension huileuse, est toxique à la dose de 20 cgr. par kilo de lapin, tandis que la solution aqueuse de ce produit est déjà toxique à 10 cgr par kilo.

La toxicité du tartro-bismuthate de potassium, chez le lapin, est 20 fois plus forte par voie intraveineuse que par voie intramusculaire.

Que la médication bismuthique a une action tréponémicide rapide, efficace et définitive.

En ce qui concerne la toxicité du BISMUTH-CALOMEL, nous l'avons déterminée sur l'animal. La dose toxi-

que minima est de 7 cc. par kilogramme chez le cobaye en injection sous-cutanée. La mort survient au huitième jour.

A des doses supérieures la mort est plus rapide; elle survient au cinquième jour avec 9 cc. par kilogramme et au deuxième jour avec 18 cc. par kilogramme.

La majorité de ces conclusions découle des expériences faites au laboratoire; l'application de ce traitement chez l'homme ne pouvait acquérir la faveur du praticien, sans la confirmation de ces résultats par la clinique.

EFFETS CLINIQUES DU BISMUTH-CALOMEL

Avant d'aborder les observations cliniques, nous étudierons sommairement l'action du bismuth-calomel sur les différentes manifestations nerveuses, tertiaires, d'hérédo-spécificité et de la séro-réaction de la syphilis.

Sur les manifestations nerveuses de la syphilis, l'action du bismuth-calomel est des plus énergique.

Les douleurs s'améliorent et disparaissent complètement. Pour l'incoordination on observe une grande amélioration dans la statique.

Etant donné l'imperméabilité absolue des méninges vis-à-vis de l'arsenic (réaction d'Abelous), et la présence du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien, on conçoit que la médication par le bismuth-calomel doit être vraiment mise au premier plan pour le traitement de la syphilis nerveuse, en particulier.

En effet, un malade, avec un syndrome clinique et humoral complet de tabès, qui a été traité avec des injections de différents produits antisyphilitiques (arsé-

nobenzol, mercure, etc.) et cela pendant trois ans, a eu une aggravation nette de son ataxie, et, au bout de trois semaines, par suite d'une nouvelle série de médications identiques, il était complètement incapable de faire un pas hors de son lit. En même temps, les troubles sphinctériens apparaissaient avec dysurie, incontinence d'urine et perte des matières fécales.

En 1924, on lui faisait une série de douze injections de bismuth-calomel. Chez ce malade, qui présentait la réaction nette de Bordet-Wassermann et de Hecht dans le sang, les douleurs, l'ataxie, ainsi que les troubles sphinctériens s'atténuaient rapidement dès la septième piqûre et le malade, qui était complètement confiné au lit, pouvait marcher. A la fin du traitement, le Wassermann était complètement négatif.

Nous rapportons, de même, des observations sur les accidents tertiaires de la syphilis, où les résultats sont manifestes.

Sur les gommes ulcérées crues ou ramollies, avec une réaction séro-sanguine nettement positive, on a pu obtenir, en général avant la neuvième injection du bismuth-calomel, la guérison complète des lésions et rendre le Wassermann négatif.

MM. Fouquet et Jean Michaux ont eu l'occasion de soigner un malade, présentant une gomme non ulcérée, qui a passé dans divers services et a été traité, soit à l'huile grise, soit par novarsénobenzol, sans aucune amélioration.

Avec une série de huit piqûres environ du bismuth-calomel, ils obtenaient un effondrement complet de la gomme.

Le bismuth-calomel, dans les mains de ces auteurs, a eu aussi une action curative et rapide dans un cas d'ulcération linguale, avec une cicatrice parfaite et sans persistance de moindre induration sous-jacente.

Sur les manifestations secondaires de la syphilis, on pourrait relater un cas observé par François Gros.

Un jeune homme a été traité par cet auteur pour des nombreuses syphilides secondaires, siégeant principalement sur le front et disséminées un peu partout. Ces lésions se sont développées avec une telle rapidité, analogues à une syphilis maligne. Mis au traitement de bismuth-calomel, ces lésions se cicatrisaient très rapidement avec une série de douze injections, et, à la fin du traitement, il ne restait, à leur place, que des taches pigmentaires.

Nous avons nous-mêmes suivi un malade, qui présentait des syphilides circinées sur les bourses avec la réaction de Bordet-Wassermann dans le sang. Malgré le traitement arséno-benzenique et mercuriel, ces lésions ne se sont nullement modifiées. Nous avons pratiqué sur lui une série d'injections de bismuth-calomel. Dès la neuvième injection les syphilides des bourses ont complètement disparu. A la fin du traitement, le Wassermann

pratiqué était négatif. Notre malade a très bien supporté les piqûres, sans aucune réaction générale et locale.

Cette nouvelle médication paraît également avoir une influence favorable sur les accidents d'hérédo-spécificité.

Car, les trois nourrissons, observés par MM. Fouquet et J. Michaux, qui faisaient de l'insuffisance hépatique, avec gros foie, diarrhée et amaigrissement complet (accidents spécifiques confirmés par le Bordet-Wassermann) étaient traités par des piqûres bismuth-calomel, avec grande amélioration.

Chacun de ces trois nourrissons, l'un de six mois, les autres de onze mois (jumelles) a reçu six piqûres au total, en trois semaines. Ces piqûres, sans aucune réaction générale et locale, ont été parfaitement tolérées. A la fin du traitement, les nourrissons ont présenté une amélioration nette au point de vue général. La diarrhée a complètement cédé au traitement et le foie notablement diminué de volume.

En ce qui concerne l'action du bismuth-calomel sur la réaction séro-sanguine, il résulte des observations de certains malades, que ce dernier était rendu négatif après le traitement par cette médication.

L'action du bismuth-calomel sur la réaction séro-sanguine nous paraît donc indiscutable.

Les accidents locaux et généraux, quoique très rares,

ne s'observent qu'exceptionnellement dans les préparations avec des sels solubles de bismuth.

Avec le bismuth-calomel, les accidents sont réduits au minimum. Aucun de nos malades, ni d'autres, dont nous avons les observations, n'a présenté, en effet, ni choc dentaire, qu'on observe dans la médication bismuthique seule, ni les accidents généraux tardifs, qui s'observaient fréquemment au début de la médication bismuthique. Ces accidents dépendent beaucoup des doses (majorité des préparations actuelles contient une dose de 0 gr. 25 à 0 gr. 30 de bismuth par injection) et du rythme du traitement par le bismuth, ce qui ne pourrait pas être sans danger.

La dose de bismuth est de 0 gr. 15, et de calomel 0 gr. 03 par ampoule de 3 cc. bismuth-calomel, ce qui présente la dose active totale.

Les accidents rénaux et buccaux sont exceptionnels au cours de cette médication; on a observé, tout au plus, quelques irritations buccales, qui ont vite disparu, avec un peu d'hygiène de la bouche. On n'a jamais observé de l'albumine dans les urines.

Localement, certaines préparations occasionnent, parfois, des douleurs vives avec une réaction inflammatoire, plus ou moins accentuée.

Les injections du calomel seul, il est vrai, sont très douloureuses, à tel point, que souvent le praticien est obligé de suspendre le traitement.

Dans l'association du calomel au bismuth cet inconvénient, ainsi qu'il a été constaté au cours de nos observations, est tout à fait, ou presque, supprimé, grâce à la propriété analgésiante du gaïacol, qui entre dans sa constitution. Sur les onze cas tabétiques, en effet, traités par Charles Fouquet et J. Michaux avec du bismuth-calomel, il n'y avait qu'un seul qui était sensible aux injections. Chez d'autres, ces auteurs et F. Gros, ainsi que nous-mêmes, n'ont observé que de très légères douleurs, à l'état de vagues endolorissements de la région et qui disparaissaient en quelques heures après les injections.

Ces douleurs sont parfois, peut-être, dues à ce que des traces de la médication injectée a fusé hors de muscle, dans les tissus cellulaires sous-cutanés, d'où il est nécessaire d'utiliser, pour les injections, une bonne technique.

En dehors de ces fautes techniques, facilement surmontables, il existe d'ailleurs un facteur individuel certain.

Pour les accidents locaux tardifs, nous n'avons rien, en particulier à signaler, car les nodosités, les enkystements et des empâtements n'ont jamais été observés.

Signalons, enfin, qu'au cours de ce traitement, on n'observe pas de déperdition de poids. Certains même (cas des trois nourrissons) qui, avant toute thérapeutique, présentaient une perte considérable de poids, avec

quelques injections de bismuth-calomel, se reconstituaient rapidement.

Avec ces quelques considérations cliniques, nous voyons que la médication bismuth-calomel est très efficace contre des accidents tertiaires d'une part, qui s'améliorent et disparaissent avec une rapidité impressionnante, et contre les accidents nerveux d'autre part, particulièrement dans le tabès, où on obtient, en peu de temps, la cédation des douleurs, une amélioration de la statique et des troubles sphinctériens.

OBSERVATIONS

Nous empruntons, avec nos vifs remerciements, aux MM. Fouquet et J. Michaux, les observations suivantes:

3 cas de syphilis gommeuses,
1 cas d'ulcère de jambe,
11 cas de tabès,
3 cas de syphilis de l'axe cérébrospinal.

Observation I. — G. E... Deux ulcérations sur la face antérieure du tibia droit absolument rondes, à bords taillés à pic, absolument indolentes, profondes, de 1 à 1 cm. 5, laissant échapper un liquide gommeux avec quelques grumeaux de pus.

L'ensemencement ne démontre ni microbe, ni mycose. Le malade a eu la syphilis il y a 22 ans; Wasserman légèrement positif, Hecht très nettement positif. On pratique du 2 avril au 15 mai 1925, 12 piqûres de bismuth-calomel; dès la troisième injection le fond des ulcérations bourgeonne et les bords sont plus évasés. Dès la sixième, ulcération plate et qui ne suppure plus; guérison complète à la neuvième injection. On a pratiqué deux piqûres par semaine, le Wassermann est complètement négatif dans le sang, et le Hecht douteux à la fin du traitement.

Observation II. — W. Y... Chez un malade de 60 ans, ayant eu la syphilis à l'âge de 16 ans, gomme ulcérée du tibia gauche. Elle fait suite à plusieurs autres qui ont été soignées dans différents hôpitaux soit par l'huile grise, soit par le novarsénobenzol; il en reste des traces brunes sur les deux jambes. La gomme se dissout en quelques injections de bismuth-calomel. Huit injections au total. Pas de Wasserman pratiqué. A noter que ce malade présente une plaque leucoplasique linguale et un ganglion sus-épitrochléen bilatéral.

Observation III. — L. E... Ulcération linguale à la base de la langue, reposant sur un fond induré; issue d'un liquide filant et purulant, bords taillés à pic. Indolence. Le malade avoue la syphilis il y a deux ans.

Devant les difficultés d'une biopsie, nous instituons le traitement au bismuth-calomel, après avoir fait un Wasserman et un Hecht, tous deux légèrement positifs. L'ulcération se comble dès la quatrième piqûre, se ferme à la septième et la gomme sous-jacente se dissout complètement, laissant, deux mois après traitement, une cicatrice profonde, adhérente, sans induration.

Observation IV. — D. F..., 60 ans. Hospitalisée à la Maison de Nanterre, présente un vaste ulcère de la jambe droite, dont le début remonte environ à 18 ans. Mariée, elle a eu un enfant qui est mort à deux mois de méningite. N'a jamais été soignée pour syphilis; séro-réaction actuellement négative; mais l'aspect de l'ulcère de jambe fait penser immédiatement à un accident syphilitique.

Cette malade reçoit 15 injections de calomel-bismuth, un peu sensibles mais bien supportées. L'ulcère de jambe pour lequel on avait essayé de multiples traitements sans résultats, se met à bourgeonner et à se combler. A la fin de cette première cure les dimensions s'étaient réduites de près de moitié.

Observations V VI, VII et VIII. — Il s'agit de 4 tabétiques anciens qui ont déjà subi de nombreux traitements par le novarsénobenzol et qui depuis deux ans environ ne sont plus calmés par aucun traitement. Nous avons pratiqué chez chacun de ces malades qui présente un syndrome complet, 12 piqûres de bismuth-calomel. Résultat très satisfaisant, les douleurs cessent à peu près dès la quatrième ou cinquième injection. Action relativement nette sur l'ataxie. Chacun des malades qui était confiné au lit a pu se lever assez rapidement et marcher ensuite avec des cannes.

Observation IX. — Ch... Marthe, 50 ans. Syphilis il y a 17 ans, s'est soignée quelques mois, puis a cessé tout traitement Depuis environ 6 mois, douleurs dans les jambes, perte de l'équilibre à certains moments et difficulté de la marche. Actuellement mal perforant plantaire du pied droit. Réflexes achilléens abolis; réflexes pupillaires conservés. 15 injections de calomel-bismuth sont parfaitement tolérées sans aucune douleur.

Après le traitement on constate la guérison du mal perforant, une grosse amélioration de l'état général, enfin la malade se sent plus solide sur ses jambes.

Observation X. — M..., 35 ans. Syphilis il y a 14 ans, accouchement à 8 mois d'un enfant mort à 2 ans. Soignée à plusieurs reprises par le 914. Séro-réaction positive. Inégalité pupillaire, douleurs dans les jambes, léger manque d'équilibre. Reçoit 15 injections de calomel-bismuth. Très améliorée, les douleurs ont disparu, le Wassermann est négatif et le Hecht faiblement positif. L'inégalité pupillaire persiste encore, quoique moins accentuée.

Observation XI. — M. J.., tabétique très ancien, confiné au lit depuis 3 ans, et porteur d'un anévrysme aortique qui lui donne des crises très fréquentes et atroces de dyspnée et de douleurs médiastinales. Ce malade fait de nombreuses crises fulgurantes au cours desquelles la morphine seule peut amener une légère amélioration. Depuis qu'il est dans notre service nous avons successivement essayé sur lui le novarsénobenzol et le sulfarsénol sans aucun résultat, le cyanure de mercure et l'huile grise, enfin le Quinby avec une légère atténuation des crises pendant quelques semaines après le traitement. Wasserman et Hecht très positifs dans le liquide cephalo-rachidien, qui est de plus très riche en lymphocytes (25 par mm. c.). Une première série de bismuth-calomel est faite au début de 1924. Aux dires du malade les crises douloureuses sont beaucoup plus vite atténuées et elles passent complètement dès la sixième injection. Le malade est calmé définitivement pendant quatre mois et, pendant ce temps, les troubles sphinctériens disparaissent.

Wasserman et Hecht légèrement positifs à la fin du traitement sans modification de la lymphocytose rachidienne. Par la suite, nous avons fait, jusqu'en août 1926, deux séries par an, de bismuth-calomel. Tout a été à peu près et les douleurs d'origine aortique ont semblé elles-mêmes bien influencées par le traitement jusque vers la fin de juin 1926. A ce moment, malgré les dernières séries, les douleurs deviennent intenses, subcontinues. Il est nécessaire de pratiquer deux à trois injections par jour de morphine à 2 % et le malade finit par succomber au début d'août 1926.

Observation XII. — B. E... Nous suivons ce malade depuis

septembre 1919, il était à ce moment entré à Bichat dans le service de notre maître M. Bruhl, dont nous étions l'interne. Il présentait un tabès à marche extrêmement rapide puisque, démobilisé depuis peu de temps et ayant fait une partie de la guerre comme combattant, ce malade a pu d'abord venir régulièrement à la consultation externe, se faire soigner pendant un mois, puis, devant le progrès de l'ataxie a dû entrer à l'hôpital. Il présentait un syndrome clinique et humoral complet de tabès mais pouvait encore faire quelques pas. Le traitement appliqué (injections intraveineuses de novarsénobenzol et de cyanure de mercure) a entraîné une telle aggravation du mal, qu'au bout de trois semaines, le malade était absolument incapable de faire un pas hors de son lit. En même temps, troubles sphincteriens : dysurie, incontinence d'urine et perte des matières fécales. Ce malade entre à Nanterre et, après avoir passé quelque temps dans un service de malades aigus, est reçu dans mon service comme incurable. Un traitement par le Quinby pratiqué fin 1921 amène une amélioration notable puisque le malade peut dorénavant marcher avec deux béquilles, mais les troubles sphinctériens persistent et les douleurs, peu intenses autrefois, font leur apparition. Jusqu'en 1924, nous faisons plusieurs séries d'huile grise et de Quinby qui atténuent légèrement les douleurs et améliorent surtout l'ataxie. En 1924 nous faisons à ce malade douze piqûres de calomel-bismuth. Avant le traitement, Wassermann et Hecht très positifs dans le liquide céphalo-rachidien, Wassermann négatif et Hecht légèrement positif dans le sang. Atténuation très rapide des douleurs, atténuation extrêmement sensible des troubles sphinctériens, dès la septième piqûre. L'ataxie s'améliore également et à la fin du traitement le malade marche avec une canne. Wassermann négatif et Hecht légèrement positif dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang. A la fin de 1924 les douleurs ayant reparu et la dysurie s'étant accentuée, nouvelle série de douze piqûres avec même résultat clinique. Le malade passe ensuite sur sa demande dans des salles des valides et sort de l'hôpital en 1925. Nous n'avons plus eu de ses nouvelles.

Observations XIII, XIV, XV et XVI. — Ces quatre cas de tabès francs ont été soignés par le bismuth-calomel, en 1926. Rien à noter de particulier, sinon que les douleurs ont été très améliorées, l'ataxie légèrement diminuée et que les troubles sphinctériens de l'un des malades ont été guéris.

Observation XVII. — A. R... Cette malade, âgée de 56 ans est entrée dans notre service en 1920 avec un syndrome complet de tabès, mais avec une exagération des reflexes rotuliens et achilléens. Ce qui domine chez elle ce sont les douleurs. De plus, elle présente du bredouillement, du tremblement dans l'écriture, quelques troubles mentaux qui nous permettent de croire à une atteinte des méninges cérébrales ou à une encéphalite diffuse. Parmi les traitements qui lui ont été appliqués, l'huile grise a seule amené une légère amélioration des troubles douloureux. Deux séries de bismuth-calomel ont été faites avec succès, en ce sens que les douleurs ont été absolument calmées pendant une période d'un an environ, pendant les années 1924 et 1925; mais il est à noter que sans aucune réaction locale, la malade a souffert de ces piqûres, elle ne s'en est pas plainte au moment même du traitement, parce qu'elle estimait que celui-ci était assez efficace pour lui permettre de le supporter; mais, dernièrement, elle nous a avoué qu'elle redoutait un peu une reprise du traitement et qu'elle souffrait moins quand on lui faisait de l'huile grise. Ajoutons que le Wassermann était négatif dans le sang et positif dans le liquide céphalo-rachidien en 1920. Mais il nous a été impossible de décider cette malade à accepter une nouvelle ponction lombaire et une nouvelle prise de sang, depuis lors.

Observation XVIII. — V..., 57 ans, P. G. Au début avec bredouillement de la parole, mouvement de trombone de la langue, abolition des réflexes rotuliens et achilléens, lymphocytose rachidienne, ataxie légère et quelques idées délirantes avec illogisme complet et erreurs considérables dans les calculs les plus simples (à noter que ce malade est un ancien comptable). Il entre à notre service à l'occasion de petits actes délictueux (exhibition, vols ridicules la nuit, etc.) et est assez vite calmé par le repos et un isolement relatif. Nous avons pu garder ce malade pendant quelques jours et lui faire quatre piqûres de bismuth-calomel qu'il a facilement supportées. Mais de nouvelles idées délirantes avec réaction violente nous ont obligé à l'évacuer sur Sainte-Anne.

Observation XIX. — (Empruntée de M. François Gros). G... Auguste, 46 ans, entre le 25 mars pour contre-expertise. Cet homme aurait, en effet, au début de juin 1928, présenté une blessure de l'orteil du pied droit par un clou rouillé. Depuis

il s'est développé une plaie atone qui n'a aucune tendance à la cicatrisation. L'examen du pied droit montre de suite qu'il s'agit d'un mal perforant typique. On constate, en effet, à la face inférieure du gros orteil une lésion ulcéreuse profonde, d'aspect terne et violacé; à contours anfractueux et complètement atone. La plaie est à peu près insensible mais par contre, on constate autour de celle-ci une hyperesthésie nette par le contact et la piqûre. Le gros orteil est considérablement augmenté de volume au niveau de l'articulation phalango-phalanginienne. Hypersudation notable de l'orteil malade. De plus, le malade se plaint de douleurs fulgurantes en éclair. Il présente un signe de Romberg et une légère ataxie des deux membres inférieurs; les pupilles sont en myosis et ne réagissent pas à la lumière. Le chancre initial est survenu il y a dix ans et a guéri spontanément; le malade n'a jamais été traité. Le Wassermann est positif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Le malade reçoit quinze piqûres de trois cc., une injection tous les trois jours. Ces injections sont absolument indolores. Il n'y a pas eu de réaction locale ou générale, pas d'albumine dans les urines. Les douleurs fulgurantes se sont rapidement atténuées; le mal perforant s'est cicatrisé à peu près complètement et il n'existe plus qu'une petite plaie occupée par un bourgeon charnu. L'articulation malade a diminué de volume et la sudation locale n'existe plus. A la fin du traitement l'état général est excellent et le malade, qui est chauffeur d'automobile, peut reprendre son travail.

Observation XX. — Madame M..., 51 ans. Entre le 25 avril 1925 pour une lésion syphilitique scléro-gommeuse siégeant sur un lupus de la base du nez. Le début des accidents remonte en août 1927 par une petite ulcération siégeant sur une aile du nez. Des pointes de feu appliquées à ce moment-là n'ont eu aucune action. Hospitalisée dans le service en 1928, on lui a fait un Wassermann qui était positif.

Elle a reçu à ce moment-là deux séries de Novar, deux séries de Bivatol et une série de Quinby. Ce dernier était assez mal supporté; les lésions se sont améliorées et la malade est partie. Nous l'avons retrouvée en avril 1929. Elle présente une large ulcération siégeant sur tout le pourtour de la narine droite, reposant sur une base très infiltrée et peu douloureuse, les bords sont nets, non décollés. Çà et là, quelques lupômes, ainsi que sur la joue droite. Le Wassermann négatif.

La malade reçoit dix injections de bismudausse. Les dimen-

sions de l'ulcération ont diminué ainsi que l'infiltration. L'ulcération tarde à se cicatriser car il y a un lupus sous-jacent que l'on tâche de modifier par des scarifications. Notre malade a présenté une légère stomatite, mais n'a jamais souffert de ces injections.

Observation XXI. — M. B..., 24 ans, entre le 3 mai 1929. Il a sur la face, disséminées un peu partout, mais principalement sur le front, l'angle naso-génien et les joues, de nombreuses syphilides secondaires ulcéreuses et suintantes, quelques-unes croûteuses. Plaques muqueuses dans la bouche. Grosse adénopathie cervicale et inguinale.

Le malade a eu un chancre mixte le 15 mars, Wassermann est fortement positif à son entrée dans le service. Les lésions qu'il présente se sont développées très rapidement et son affection évolue comme une syphilis maligne.

Il a reçu douze injections de biscudausse. Ces syphilides se sont très rapidement cicatrisés de telle sorte qu'à la fin du traitement il ne restait qu'à leur place une plaie pigmentaire. Le malade est sorti sur sa demande et nous l'avons perdu de vue.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I. — L. M.., femme de ménage, âgée de 45 ans, veuve, a eu quatre grossesses : une fausse-couche et trois enfants sains, au moins d'apparence.

Elle a été soignée par des injections de l'huile grise. Mais, elle n'a jamais suivi un traitement régulier. A l'examen la malade présente des variqueusités sur les deux jambes. Sur la jambe droite une ulcération profonde et suintante et d'une dimension d'une pièce de cinq francs. Tout autour de celle-ci, tissus rouges, violacés et infiltrés dans une zone assez étendue. Indolence parfaite.

Wassermann positif dans le sang.

Nous avons pratiqué chez elle une série de quinze injections de bismuth-calomel, à raison d'une ampoule de 3 cc., une fois tous les trois jours.

Après 5 à 6 injections, l'ulcération est détergée, la zone érythémateuse disparue. L'ulcération a nettement diminué de dimension et le fond comblé de bourgeonnements.

A la fin des quinze injections, l'ulcération complètement fermée, avec une belle cicatrisation.

Les injections ont été parfaitement tolérées sans réaction aucune. Wassermann négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien après le traitement.

II. — Jeune homme D. C..., âgé de 25 ans.

La première manifestation de la syphilis il y a six mois, a été traitée par le novarsénobenzol sans aucun résultat. Wassermann positif dans le sang. Le malade présente des syphilides circinées sur les bourses. Rien sur la muqueuse buccale et ailleurs. Nous lui faisons une série de douze piqûres de **bismuth-calomel** une fois tous les deux jours. Les injections en général sont bien supportées. Nous n'avons observé aucun phénomène local et général au cours de ces injections. Après la série des piqûres il ne restait aucune syphilide sur les bourses.

III. — Il s'agit d'un homme L. B..., âgé de 55 ans, a eu à 20 ans la syphilis qui fut soignée pendant environ deux ans par des injections mercurielles. Un Bordet-Wassermann ayant donné à la fin de ce traitement un résultat négatif, le malade suspend tout traitement.

Depuis un an environ, au tiers inférieur de la jambe gauche, dans la région sus-malléolaire externe, s'est développée une ulcération qui peu à peu s'est agrandie, malgré de nombreux traitements, jusqu'aux dimensions d'une pièce de cinq francs. Jambe variqueuse, enflée le soir.

La réaction Bordet-Wassermann est négative.

Néanmoins, à cause des antécédents spécifiques avérés, nous faisons à ce malade un traitement par des injections de **bismuth-calomel**. Au bout de 8 injections l'ulcération de la jambe a diminué de plus de moitié. Les injections sont bien supportées. Le traitement continue.

IV. — Femme de 65 ans, dont la syphilis ignorée jusqu'alors se révéla, par des douleurs fulgurantes en éclair dans les deux jambes. Deux ans après, elle présente des troubles dans la marche avec léger Romberg.

La réaction de Bordet-Wassermann négative dans le sang, mais positive dans le liquide céphalo-rachidien, où on décèle 40 centigrammes d'albumine et 12 éléments leucocytaires par millimètre-cube.

L'examen du pied gauche montre un mal perforant, corres-

pondant à la tête de cinquième métatarsien. Plaie profonde de un centimètre et demi, suintante, et à peu près insensible à la piqûre.

La malade reçoit quinze injections de bismuth-calomel intramusculaires. La plaie, après les injections, a diminué de volume et s'est comblée de bourgeonnements charnus et il ne reste plus qu'à obtenir l'épidermisation en surface, ce qui sera obtenu avec une deuxième série de bismuth-calomel.

Les douleurs des jambes ont cessé au cours du traitement; à la fin du traitement le Wassermann n'a pas été pratiqué.

Tolérance parfaite aux injections.

CONCLUSIONS

1° — L'association de *bismuth-calomel* a une action indéniable sur les localisations cérébro-spinales de la syphilis, où l'artérite spécifique prime toute la pathologie.

Elle guérit, ou tout au moinns, améliore considérablement, les troubles statiques et sphinctériens des tabétiques, là où l'arsénobenzol, et d'autres produits antisyphilitiques connus, aggravent nettement les désordres existants. Les douleurs tabétiques s'atténuent et disparaissent complètement avec le *bismuth-calomel*.

2° — Dans les cas de manifestations cutanées secondaires et tertiaires de la syphilis, ulcérées ou non, le *bismuth-calomel* fait disparaître les gommes et cicatrise rapidement les ulcérations avec un nombre d'injections relativement restreint.

3° — Il est indiqué, particulièrement chez des sujets arséno-résistants, et les sujets, qui présentent l'intolérance vis-à-vis de cette médication, car c'est parmi ces cas-là qu'on voit l'éclosion précoce si redoutable du tertiarisme et d'accidents nerveux.

4° — Le *bismuth-calomel* peut être utilisé contre la syphilis des nourrissons, qui tolèrent ce médicament d'une manière parfaite.

5° — Le *bismuth-calomel* ne provoque ni douleur, ni choc, ni réaction thermique. Etant en suspension aqueuse, il a l'avantage de s'absorber facilement, sans laisser le moindre empâtement ou d'induration.

6° — Il a une action aussi rapide que les autres agents spécifiques sur la réaction séro-sanguine de la syphilis.

Vu, le Doyen
BALTHAZARD.

Vu, le Président
F. LEGUEU.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

AGASSE-LAFONT. — Les intoxications par les sels de bismuth à l'intérieur et à l'extérieur (**Bull. de la Société de l'Internat.**, juillet 1909).

CHARLES FOUQUET ET JEAN MICHAUX. — Essai d'une nouvelle préparation bismutho-mercurielle dans le traitement de la syphilis. (**Bull. de la Sté Française de Dermatologie et de syphiligraphie**, 1924).

AUBRY. — Recherche du bismuth dans l'urine (**Journal de Pharmacie et de Chimie**, janvier 1922, t. XXV, p. 15).

AZOULAY. — Stomatite bismuthique (**Presse médicale**, 15 février 1922).

BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth (**C. R. de la Société de Biologie**, 27 juillet 1889, p. 1537).

BERGERET ET MAYENCON. — Recherches du bismuth dans les tissu et humeurs (**Journal d'Anatomie et de Physiologie**, 1870).

BERTHET. — Syphilis et bismuth (**Thèse de Paris**, 1922).

BIDAUX. — Contribution à l'étude de l'intoxication par les sels de bismuth à l'intérieur et à l'extérieur (**Thèse de Paris**, 1917).

BRIN ET LEGRAIN. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis.

CHEVALIER. — Le bismuth en thérapeutique moderne (**L'Hôpital**, 15 janvier 1922).

DALCHÉ ET VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. (**Archives Générales de Médecine**, août 1917).

DIDRY. — Recherche expérimentale sur les sels de bismuth solubles. (**Thèse de Paris**, 1922).

FOURNIER ET GUENOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth. (**C. R. Académie des Sciences**, 17 octobre); **Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de syphiligraphie**, 10 novembre 1921; **Annales de l'Institut Pasteur**, janvier 1922, t. XXXVI, p. 14.

FOURNIER, JALOUSTRE ET LEMAY. — Bismuth et syphilis nerveuse. (**Concours médical**, 25 décembre 1922). Sur les propriétés spécillidides des sels de bismuth (oxyde hydraté) (**C. R. de la Société de Biologie**, 25 avril 1922).

GRAUCHER ET BAILLI. — Sur l'intoxication par les sels de bismuth dans le pansement des plaies (**Journal de Pharmacie et de Chimie**, 1896, p. 200).

GIROUX ET DEGLANDE. — Les sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. La Stomatibe bismuthique aiguë (**Gazette des Hôpitaux**, août 1922).

GOLBERT. — L'intoxication par les sels de bismuth (**Thèse de Paris**, 1924).

LEVADITI. — Le Bi. dans le traitement de la syphilis (Masson, Paris).

MARIE ET FOURCADE. — Action du bismuth dans la syphilis nerveuse (**Bulletin de la société de médecine**, 27 octobre 1921, p. 458).

MILIAN. — Mercure et bismuth (**Bull. de la Société Médicale des Hôpitaux**, 11 novembre 1922).

ORFILA. — Recherches du bismuth dans les organes après intoxication (**Arch. d'hygiène**, 1842, T. XXVIII).

SAUTON ET ROBERT. — Action du Bi. sur la syphilis des poules (**Annales de l'Institut Pasteur**, 1916, T. XXX, p. 261).

SAZRAC ET LEVADITI. — Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase de nagana (**C. R. de l'Ac. des Sc.**, 11 mai 1921, p. 1391).

SAZRAC ET LEVADITI. — Traitement de la syphilis par le bismuth (**C. R. de l'Ac. des Sc.**, 1er août 1921, p. 338).

SAZRAC ET LEVADITI. — Action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis (C. R. de l'Ac. des Sc., 5 décembre 1921).

SÉZARY, BARBÉ, POMARET. — Soc. Méd. des Hôpitaux, 28 mars 1924.

WALLON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis.

DELAGE. — Contribution à l'étude des troubles rénaux au cours de l'intoxication par les sels de bismuth (Thèse de Paris, 1922).

DEMELIN. — Traitement de la syphilis par le bismuth (Thèse de Paris, 1922).

Les Imprimeries Associées
36, rue Godot-de-Mauroy
Paris-IXe